

ENDOKARDITIS - THERAPIE MIT HOCHDOSIERTEM DOXYCYCLIN ORAL

Klinische Studie

Peter Wagner

1980

Aus der Kinderklinik im Dr.v.Haunerschen Kinderspital der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.K.Betke

ENDOKARDITIS - THERAPIE MIT HOCHDOSIERTEM DOXYCYCLIN ORAL

Klinische Studie

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Peter Wagner

aus

München

Jahr

1980

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 06. November 1980



Endokarditis-Therapie mit hochdosiertem Doxycyclin oral

Teil II: Klinische Studie

P. Wagner, W. Marget

Neunzehn Patienten, mit verschiedensten, zumeist bakterizid wirkenden Antibiotika erfolglos vorbehandelt, erhielten, nach entsprechender Resistenztestung, orales Doxycyclin (Vibramycin®) hochdosiert (im Mittel 15 – 20 mg/kg/d) verabreicht. Die guten Therapieergebnisse – vollständige Heilung in elf Fällen, einmal weitgehende Besserung, viermal fragliches Ansprechen von Doxycyclin, drei Mißerfolge – berechtigen zu der Feststellung, daß hochdosiertes, per os gegebenes Doxycyclin als wichtige Bereicherung in der Behandlungsmöglichkeit der Endokarditis gelten kann.

Endocarditis Therapy with High Doses of Oral Doxycycline: Part II: Clinical Study: Nineteen patients previously treated unsuccessfully, usually with bactericidal antibiotics, received large doses (average: 15–20 mg/kg/day) of oral doxycycline (Vibramycin®) after suitable testing for resistance. The good therapeutic results – complete cure in eleven cases, great improvement in one, doubtful response to doxycycline in four, three failures – justifies the observation that high oral doses of doxycycline can be considered as an important addition to the possibilities for treatment of endocarditis.

Cand. med. P. Wagner, Prof. Dr. med. W. Marget, Abteilung für antimikrobielle Therapie und Infektionsimmunologie an der Kinderklinik im Dr. v. Haunerschen Kinderspital (Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke) der Universität, Lindwurmstraße 4, D-8000 München 2.

Anschrift f. Separata: P. Wagner, Pfraundorferweg 31, D-8200 Rosenheim-Pang

In der Chemotherapie der bakteriellen Endokarditis wird die Anwendung ausschließlich bakterizid wirksamer Antibiotika weitgehend gefordert (6, 10, 13, 25, 28), wobei Penicilline, Cephalosporine und Aminoglykoside an erster Stelle stehen. Nicht selten muß jedoch die Erfahrung gemacht werden, daß die Therapie mit diesen Antibiotika, selbst wenn die nachgewiesenen Erreger hohe Empfindlichkeit zeigten, nicht zum gewünschten Erfolg führte. Bakteriostatische Antibiotika konnten bislang keine allgemeinere Empfehlung finden. Die Behandlung der Endokarditis mit oralem Doxycyclin (Vibramycin®) schien gemäß solcher theoretischer Überlegungen nicht erfolgversprechend. Ausschlaggebend für eine derartige Therapiemöglichkeit war die Beobachtung eines Falles einer Staphylokokken-Endokarditis (Abb. 1), bei der die Behandlung mit Penicillin und Cefalotin fehlschlug. Wegen der bestehenden Möglichkeit toxischer Nebenwirkungen wurde eine Vancomycin-Langzeittherapie durch eine Behandlung mit hochdosiertem Tetracyclin (20 mg/kg/d) ersetzt. Der äußerst schlechte Allgemeinzustand des Patienten erlaubte damals weder eine i. v. noch i. m. Applikation weiterer Antibiotika. Aus diesem Grunde ging man auf orales Doxycyclin in einer extrem hohen Dosierung von 15 bis 20 mg/kg/d, entgegen der empfohlenen Höchstmenge von 6 mg/kg/d, über. Parallel laufende tierexperimentelle Versuche ließen erfolgversprechende Ergebnisse erwarten und waren von richtungsweisender Bedeutung für dieses Vorgehen (24 a). Eine Bestätigung dieser Erwartung zeigte sich in einem größeren Erfolg als bei der i. v. Tetracyclin-Therapie (15). Diese Feststellungen veranlaßten zu weiteren Beobachtungen über die Wirksamkeit von Doxycyclin in mehreren Fällen, auf die im folgenden eingegangen wird.

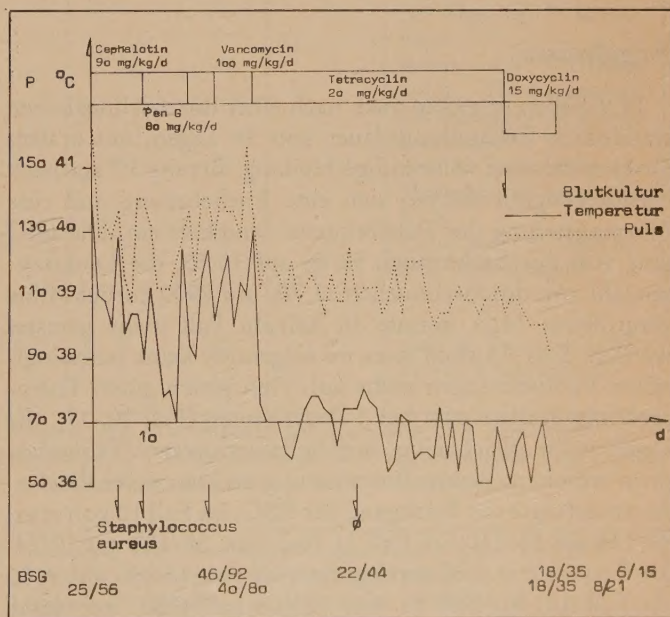


Abb. 1: Verlauf einer Staphylokokken-Endokarditis.

Patienten

Seit 1970 wurden 17 Patienten mit Endocarditis lenta und 2 mit der Diagnose Sepsis beobachtet, die Doxycyclin in hohen Dosen (durchschnittlich 15 bis 20 mg/kg/d) oral erhielten (Tabelle 4). Um der Gefahr einer Photodermatose, die als Nebenwirkung hochdosierter Tetracyclin-Medikation in Erscheinung treten kann, wirkungsvoll zu begegnen, wurde allen Patienten präventiv Lichtschutzsalben an den lichtexponierten Hautarealen verordnet.

Von den 19 Kranken – 12 weiblichen, 7 männlichen – im Alter zwischen 4½ und 63 Jahren, davon 11 jünger als 10 Jahre, waren 18 bereits mit anderen Antibiotika erfolglos vorbehandelt. In 6 Fällen lag eine Allergie gegen Penicillin vor.

Wie bekannt stellen kongenitale oder erworbene Herzvitien sowie operative Eingriffe am Herzen erhebliche Risikofaktoren für eine bakterielle Endokarditis dar (14, 16, 20). Diese Vorbedingungen waren, mit Ausnahme von 2 Patienten, immer gegeben. Die wichtigsten klinischen und labordiagnostischen Daten sind den Tabellen 1 und 2 zu entnehmen.

Als Erreger konnten in 5 Fällen Staphylokokken, 4mal Streptokokken und einmal Enterokokken gezüchtet werden. Bei 9 Patienten war trotz mehrmaliger Blutentnahme kein Krankheitserreger nachweisbar. Von den 10 kulturell gesicherten Erregern erfolgte 8mal eine Resistenztestung, während in 2 Fällen von Streptokokken eine Kultivierung nicht möglich war. Bei den Staphylokokken stellte man 3mal eine völlige Resistenz, einmal eine nur mäßige Empfindlichkeit gegenüber Penicillin fest. Auch die im Fall 4 nachgewiesenen Enterokokken konnten mit Penicillin nur wenig im Wachstum gehemmt werden. Mit einer Ausnahme zeigten alle getesteten Erreger hohe Sensibilität gegenüber Tetracyclin. Die Diskrepanz zwischen dem nur mäßigen Ansprechen der Streptokokken (Fall 2) und dem klinischen Erfolg unter Vibramycin läßt sich wohl mit der graduell höheren Empfindlichkeitsrate von Doxycyclin gegenüber den klassischen Tetracyclinen erklären (5, 11, 22, 23, 27).

Ergebnisse

In 9 Fällen erreichte man, nach einer durchschnittlichen stationären Behandlungsdauer von 34 Tagen, mit oralem Doxycyclin eine vollständige Heilung. Bereits 3 Tage nach Therapiebeginn stellten sich eine Entfieberung und eine Normalisierung der Pulsfrequenz dauerhaft ein. Die BSG ging von durchschnittlich 50/86 auf 30/53, die Leukozytenzahl von durchschnittlich 11 700 auf 8900 zurück. Eine vergrößerte Milz konnte in keinem Fall mehr getastet werden. Das Blutbild wies im folgenden keine pathologischen Veränderungen mehr auf. Den gleich guten Therapieerfolg erzielte man bei 2 Patientinnen (Fall 10, 11), die Doxycyclin gleichzeitig mit Sulfamethoxazol/Trimethoprim erhielten. Neben Entfieberung und normaler Pulsfrequenz erfolgte ein Rückgang der BSG, im Fall 10 von max. 96/124 auf 51/110, im Fall 11 von max. 56/102 auf 10/24; die Leukozytenzahl verringerte sich von 15 800 auf 9600 im Fall 10, im Fall 11 von 10 400 auf 4300. Bei einem Patienten (Fall 12) war eine weitgehende Besserung unter

Tabelle 1: Klinische Symptomatik der Patienten mit Endokarditis bzw. Sepsis lenta

Fall	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Allgemeinzustand schlecht = r reduziert = g gut	s	s	s	s	r	s	r	s	g	r	s	g	s	s	r	s	g	s	s
Herzvitium	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Herzinsuffizienz	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Trommelschlagelfinger			+	+	+														+
Tachykardie > 100/min	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Fieber bis 39° C über 39° C	+	+							+				+				+		+
Schüttelfrost	+										+	+					+		
Milzvergrößerung	+	+	+	+	+						+	+	+			+	+	+	+
Lebervergrößerung	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+				+	+	+
Hämaturie			+					+			+								+
Niereninsuffizienz									+										
Gelenkschmerzen								+						+					
Petechien			+	+		+	+						+						
Embolie						+	+			+	+	+	+	+					
Penicillin-Allergie	+							+	+	+	+	+			+				

Tabelle 2: Laboratoriumsbefunde bei Endokarditis und Sepsis lenta

Fall	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Anämie Hb < 10 g/100ml Ery < 3,5 Mill/mm³	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Leukozytose > 9000/mm³ > 20 000/mm³	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			+					+	+
Linksverschiebung im BB			+	+	+				+	+									+
BSG > 15 mm (Einstundenwert) > 50 mm	+	+						+			+	+							+
SGOT erhöht					+			+											+
SGPT erhöht								+											+
IgG erhöht	+	+	+												+				
IgA erhöht	+	+	+												+				
IgM erhöht	+	+	+												+				+
Eiweiß-Elektrophorese α₂-Globulin erhöht	+			+	+				+	+	+	+	+		+	+	+	+	+
AST > 200					+									+	+				
Latex RF			+	+										+	+		+		
Cr P			+	+															

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei hochdosierter Doxycyclin-Medikation

Art der Nebenwirkungen	Anzahl	♀	♂
Erbrechen	4	3	1
Photodermatose	3	1	2
Schleimhautentzündung (Enddarm)	1	1	

Doxycyclin zu beobachten: die BSG ging von 26/57 auf 11/28, die Zahl der Leukozyten von 8100 auf 7100 zurück. Der erfolgreiche Therapieabschluß gelang jedoch erst mit einem anderen Antibiotikum, da nach Einnahme von

Tabelle 4: Antibiotika in der Therapie vor der Behandlung mit Doxycyclin und Therapieergebnisse

Fall	Patient Geschlecht Alter	Diagnose	Blut- kulturen	Therapie (stationär)		Thera- pieer- gebnis	klinischer Verlauf
				Vorbe- handlung	Doxycyclin Dosis mg/kg/d Dauer (d)		
1	P. P. ♀ 6½	Endokarditis VSD Staphylokokken-Sepsis	Staph. aureus	H; C; K; T; B; P; U; F; Z; R	15 8	+++	Abheilung nach 112 Tagen
2	L. F. ♂ 6½	Endocarditis lenta, VSD	Strept. viridans	E; T; B; M	15 86	+++	Abheilung nach 122 Tagen
3	B. D. ♀ 8	Endocarditis lenta, VSD	Strept. viridans	S; B; P; T	15 54	+++	Abheilung nach 60 Tagen
4	V. H. ♂ 7	Endocarditis lenta, VSD	Entero- kokken	T; B; M; D; V; U	5 22	+++	Abheilung nach 64 Tagen
5	H. R. ♂ 13	Endocarditis lenta, VSD, Pulmonalatresie.	negativ	C; T	18 32	+++	Abheilung nach 42 Tagen
		Endokarditis-Rezidiv nach 2 ¾ Jahren	negativ	C; T; M; Y; N	23 23	+++	Abheilung nach 52 Tagen
6	B. K. ♀ 6	Endocarditis lenta, VSD	negativ	T	15 35	+++	Abheilung nach 50 Tagen
7	H. B. ♀ 7	Endocarditis lenta, Mitral- insuffizienz	negativ	T; V; F; U; N	15 8	+++	Abheilung nach 59 Tagen
8	F. M. ♀ 5½	C/P Operation eines ASD po: Pleuraempyem, Media- stinitis, Sternumosteomyeli- tis, Herdenzephalitis, Sepsis	Staph. aureus	F; M; H; X	20 22	+++	Abheilung nach 70 Tagen
9	N. G. ♂ 59	Sepsis, Pericarditis constrictiva, Diabetes mellitus, chron. Niereninsuff., Zn Pneumonie, general. Gefäß- sklerose	negativ	M; D	3 14	+++	Abheilung nach 31 Tagen
10	A. K. ♀ 54	Zn Mitralklappenersatz, Endocarditis lenta	Staph. epidermidis	T; E; M; B; A; Y	10 13	++	Abheilung nach 93 Tagen
11	S. A. ♀ 38	Zn Aortenklappenersatz, Endocarditis lenta	negativ	S; M; F; X; Y	15 28	++	Abheilung nach 101 Tagen
12	H. A. ♀ 4½	Endocarditis lenta, Ductus Botalli apertus	negativ	T; W; P	15 36	+	nach 110 Tagen entlassen; Therapieende mit Propi- cillin
13	D. M. ♀ 10	Endocarditis lenta, Aorten- insuffizienz, Hirnembolie	Strept. viridans	T; V	15 14	0	Exitus nach 28 Tagen in- folge Herzversagens
14	F. A. ♀ 13	Endocarditis lenta	negativ	H	20 68	0	Exitus nach 94 Tagen in- folge Herzversagens
15	H. A. ♀ 52	Zn operativem Verschuß eines ASD, Endocarditis lenta	Staph. aureus	-	2 8	0	ungezielte Therapie; nach 101 Tagen mit F; M ent- lassen
16	W. J. ♂ 63	Rezidivierende Mitralklap- penendokarditis	Strept. viridans	M; I	3 6	0	Exitus nach 57 Tagen durch Herdpneumonie mit folgendem Herzkreis- laufversagen
17	C. T. ♂ 9	Zn Operation einer subval- vulären Pulmonalstenose, VSD, Endocarditis lenta	negativ	C	15 8	-	nach 49 Tagen entlassen; Therapieerfolg unter: O; C; N
18	B. I. ♀ 8	Fallotsche Tetralogie, Zn Korrekturoperation, Zn Re- Operation wegen Re-VSD, Endocarditis lenta	Staph. aureus	F; G; O; M; B; P	15 13	-	Exitus nach 159 Tagen in- folge Herzversagens
19	O. A. ♂ 15	Zn Korrektur eines partiel- len AV-Kanals, po: Endo- carditis lenta	negativ	M; L; D; I	4 20	-	nach 77 Tagen entlassen; Therapieerfolg unter O

A = Amikain, B = Ampicillin, C = Ampicillin/Oxacillin, D = Carbenicillin, E = Cefalexin, F = Cefalotin, G = Cefalozin, H = Chloramphenicol, I = Clotrimazol, K = Erythromycin, L = Flucloxacillin, M = Gentamicin, N = Lincomycin, O = Nystatin, P = Oxacillin, R = Oxytetracyclin, S = Phenoxymethylpenicillin, T = Penicillin G, U = Rolitetracyclin, V = Streptomycin, W = Tetracyclin, X = Tobramycin, Y = Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Z = Vancomycin.

+++ sehr gut; vollständige Heilung; Besserung des Krankheitsbildes bereits innerhalb 3 Tage nach Therapiebeginn mit Doxycyclin	+ Abheilung unter Doxycyclin; wegen aufgetretener Nebenwirkung Therapieende mit anderem Antibiotikum
++ sehr gut; vollständige Heilung unter Doxycyclin + Trimethoprim/ Sulfamethoxazol	0 fraglich: Ansprechen von Doxycyclin erkennbar, aber keine eindeutige Beurteilung möglich, da:
- kein Erfolg	a) foudroyanter Krankheitsverlauf mit frühzeitigem Exitus b) inadäquate Therapie

Doxycyclin Nebenwirkungen in Form von wiederholtem Erbrechen auftraten. Bei 4 Kranken ist zwar ein deutliches Ansprechen von Vibramycin erkennbar (Rückgang von Temperatur und Puls, der BSG von durchschnittlich 76/114 auf 51/84 und der Leukozyten von 11 400 auf 10 400), nur lassen entweder eine ungezielte Therapie (Fall 15, 16) oder der foudroyante Krankheitsverlauf mit frühzeitigem Exitus (Fall 13, 14) keine eindeutige Aussage über Erfolg oder Mißerfolg zu. Bei 3 Patienten (Fall 17–19) ist der Therapieversuch mit Doxycyclin fehlgeschlagen. Die extrem hohe Dosierung von Doxycyclin, im Mittel 15 bis 20 mg/kg/d, entgegen den allgemeinen Empfehlungen von 4 mg/kg/d bei Kindern und 2×100 mg/d bei Erwachsenen (3, 27), wurde im Durchschnitt sehr gut vertragen. Trotz Auftreten einiger Nebenwirkungen, deren Häufigkeit und Art Tabelle 4 wiedergibt, war die Weiterführung der Doxycyclin-Therapie, mit einer Ausnahme (Fall 12), dennoch nicht gefährdet. Eine hepato-toxische Nebenwirkung, wie sie gelegentlich bei Tetracyclinen erscheint, konnte nicht beobachtet werden. SGOT und SGPT wiesen vor und nach der Doxycyclin-Behandlung keine signifikanten Unterschiede auf.

Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, daß die Heilung einer bakteriellen Endokarditis oder Sepsis nicht ausschließlich an bakterizid wirksame Antibiotika gebunden sein muß. Die erfolgreiche Behandlung einer Enterokokken-Endokarditis mit Doxycyclin fand in die Literatur bereits Eingang (24); allerdings handelte es sich hierbei um eine Langzeittherapie über 11 Monate bei relativ niedriger Tagesdosierung. Den Vorteilen einer oralen Behandlung der Endocarditis lenta, speziell bei Kindern, wurde schon erhebliche Bedeutung zugesprochen (17); die geringe Belastung der Patienten, zudem die Vermeidung von Komplikationen, u. a. das Auftreten von Abszessen, Thrombophlebitiden oder einer Septikämie, wie diese bei der parenteralen Anwendung in Erscheinung treten können, bieten wesentliche Vorzüge.

Die sehr gute Allgemeinverträglichkeit des Doxycyclins wird immer wieder betont (1, 2, 9, 27). Selbst bei extrem hoher Dosierung traten nur geringfügige Nebenwirkungen auf, die, von einer Ausnahme abgesehen, eine Fortsetzung der Therapie nicht in Frage stellten.

Die Resorption von oralem Doxycyclin erfolgt rasch und nahezu vollständig (3, 19) und bleibt durch Zugaben von Milch oder anderen Nahrungsmitteln unbeeinflusst (12, 27). Patienten mit einer Endokarditis leiden nicht selten an einer Niereninsuffizienz, u. a. verursacht durch eine begleitende Herzinsuffizienz oder durch eine immunologisch bedingte Glomerulonephritis bei Streptokokken-Infekten (7). Doxycyclin zeichnet sich dadurch aus, daß auch bei Nierenfunktionsstörungen keine Kumulation auftritt (9).

Nicht zuletzt zeigt sich das antibakterielle Wirkungsspektrum des Vibramycins in einigen Punkten dem der anderen Tetracycline überlegen. Die durchschnittliche Empfindlichkeitsquote des Doxycyclins weist eine graduelle Erhöhung gegenüber der der klassischen Tetracycline auf (4, 5, 21).

Auch aus Sicht der gegenwärtigen Staphylokokken-Resistenz-Situation und des allgemeinen Erregerwandels bei der Endokarditis (26) stellt Doxycyclin eine wichtige Alternative zu einer in der Schulmedizin nicht immer effektiven Therapie dar (8, 18).

Wie aus den klinischen Beobachtungen deutlich wird, bietet sich hochdosiertes, orales Doxycyclin, bei entsprechender Empfindlichkeit der Erreger, als eine verlässliche Methode in der Behandlung der bakteriellen Endokarditis und Sepsis an.

Die Kasuistik wurde in Zusammenarbeit mit folgenden Kliniken erstellt: Deutsches Herzzentrum München; Kreiskrankenhaus Starnberg; Medizinische Klinik der Universität München.

Dokumentation: D3–C1, C8 Doxycyclin – Endokarditis, bakterielle

Literatur

1. Bünte, H., Segmüller, A.: Med. Mschr. 24 (1970) 512–514.
2. Cassau, D., Breitfeld, G.: Med. Klin. 62 (1967) 1283–1284.
3. Dimmling, Th.: Med. Klin. 62 (1967) 1269–1276.
4. Driessen, J. H.: Med. Klin. Sondernummer (1977) 7–11.
5. Fabre, J., Pitton, J. S., Kunz, J. P.: Chemotherapia 11 (1966) 73–85.
6. Geissler, W. u. Mitarb.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 24 (1969) 2449–2453.
7. Hayward, G. W.: Brit. med. J. (1973/2) 706–709.
8. Hackl, H.: Med. Welt 20 (1969) 2538–2542.
9. Hutzel, H.: Therapiewoche 27 (1977) 3453–3456.
10. Kislak, J. W.: Amer. Heart J. 79 (1970) 713–716.
11. Lebek, G., Forter, Z.: Schweiz. med. Wschr. 104 (1974) 1124–1130.
12. Ley, H.: Med. Klin. 62 (1967) 1277–1279.
13. Lüthy, R., Siegenthaler, W., Fontana, A.: Schweiz. med. Wschr. 105 (1975) 1433–1438.
14. Maurer, W. u. Mitarb.: Inn. Med. 4 (1977) 121–127.
15. Marget, W., Bühlmeier, K.: Use of High-Dosage Oral Doxycycline

- in Endocarditis. 9th International Congress of Chemotherapy. Abstract M-515, London 1975.
16. Michel, D.: Fortschr. Med. 93 (1975) 1660–1663.
17. Phillips B., Watson, G. H.: Arch. Dis. Childh. 52 (1977) 235–237.
18. Pulverer, G., Damen, G.: Med. Klin. 67 (1972) 608–613.
19. Radu, D. u. Mitarb.: Med. Klin. Sondernummer (1977) 25–28.
20. Rothlin, M. u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 94 (1969) 750–755.
21. Schiller, K.: Med. Klin. Sondernummer (1977) 2–6.
22. Semnitz, E.: Wien. klin. Wschr. 81 (1969) 454–457.
23. Semnitz, E., Lackner, M.: Med. Klin. Sondernummer (1977) 12–16.
24. Stille, W.: Med. Welt 20 (1969) 885–887.
- 24a. Till, H., Marget, W.: Münch. med. Wschr. 121 (1979) 1609–1610.
25. Walter, A., Heilmeyer, L.: Antibiotika-Fibel. Thieme, Stuttgart 1965.
26. Weinstein, L.: J. Amer. med. Ass. 233 (1975) 260–263.
27. Winkler, E., Weih, H.: Med. Klin. 62 (1967) 1257–1262.
28. Wirth, K.: Dtsch. med. J. 23 (1972) 275–280.

Mein besonderer Dank gilt

Herrn Prof.Dr.med.W.Marget für die Überlassung des Themas und seine
hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit,
Frau Dr.med. Alletag vom Kreiskrankenhaus Starnberg,
Frau Dr.med. Tacker vom Deutschen Herzzentrum München,
Herrn Dr.med. Niebel von der II.Medizinischen Klinik der Universität
München
für die freundliche Betreuung in den jeweiligen Häusern.

Lebenslauf

Ich wurde am 27. Dezember 1950 als einziges Kind des Speditionskaufmannes Josef Wagner und seiner Frau Anna in Bad Tölz geboren.

Schulbesuch:	1957 - 1959	Volksschule München
	1959 - 1961	Volksschule Rosenheim
	1961 - 1971	Staatliches Finsterwalder-Gymnasium Rosenheim (mathematisch-naturwissenschaftlicher Zweig) Abschluß: Abitur
Wehrdienst:	1971 - 1972	Bundeswehr - Schwabstadel
Studium:	WS 1972/73	Immatrikulation an der Ludwig Maximilians - Universität München Fachrichtungen: Biologie / Chemie / Physik
	WS 1974/75	Zulassung zum Studium der Medizin
	August 1975	Ärztliche Vorprüfung
	August 1976	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	März 1979	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
	April 1979	Praktisches Jahr
	- April 1980	1.Trimester: Augenheilkunde Augenklinik der Universität München
		2.Trimester: Innere Medizin Städt.Krankenhaus München - Schwabing
		3.Trimester: Chirurgie Krankenhauszweckverband Augsburg
	April 1980	Schriftlicher Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
	Mai 1980	Mündlicher Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
	Mai 1980	Approbation

